

La Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health se complace en publicar cartas de los lectores dirigidas a estimular el diálogo sobre los diversos aspectos de la salud pública en las Américas, así como a esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista. Las cartas deben estar firmadas por el autor y especificar su afiliación profesional y dirección postal. Cuando se trate de comentarios sobre un artículo que requieran contestación del autor, se procurará conseguir esa respuesta con el fin de publicar ambas cartas. La Redacción se reserva el derecho de editar las cartas recibidas y resumirlas para mayor claridad.

The Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health publishes letters from readers for the purpose of stimulating dialogue on various aspects of public health in the Americas and of constructively clarifying, discussing, and critiquing the ideas expressed throughout its pages. Letters should be signed by the author and include his or her professional affiliation and mailing address. If a commentary on a given article requires a reply from the author, an effort will be made to obtain the reply and to publish both letters. The editorial team reserves the right to edit all letters received and to condense them so as to improve their clarity.

Régimen antimalárico de un día: riesgo de resistencia frente a utilidad

Bergonzoli y Rivers Cuadra presentan en esta revista, en su artículo titulado "Eficacia terapéutica de diferentes regímenes antimaláricos en la región fronteriza de Costa Rica y Nicaragua" (2001;8(1): 366-370), una comparación de la eficacia de tres esquemas diferentes de cloroquina (CQ) más primaquina (PQ) (1 día, 5 días, y 9 días) con la del esquema estándar de CQ, 25 mg/kg durante 3 días, más PQ, 0,25 mg/kg/día por 14 días, para el tratamiento de la infección por *Plasmodium vivax*. El hallazgo más interesante de este estudio es que una sola dosis de 10 mg/kg de CQ más 0,75 mg/kg de PQ (equivalente a 45 mg en un adulto) es tan eficaz como el esquema estándar de 14 días. Basándose en estos resultados, los investigadores recomiendan el uso de este régimen de un día contra *P. vivax* en áreas rurales dispersas con difícil acceso a los servicios de salud.

Ninguna persona que tenga experiencia con el tratamiento de la malaria por *P. vivax* en una clínica o en el campo puede negar que es sumamente difícil lograr que se cumpla un tratamiento completo de 14 días PQ (además de los 3 días de CQ), y que necesitamos con urgencia esquemas terapéuti-

cos más prácticos contra esta infección. Los autores deben ser felicitados por su esfuerzo para buscarle una solución a este problema. Sin embargo, son tan grandes las implicaciones de su recomendación para los programas de control de la malaria en la Región de las Américas, donde *P. vivax* es el agente causal de más del 70% de todos los casos de malaria, que la metodología y las conclusiones del estudio merecen un análisis cuidadoso.

Plasmodium vivax en las Américas es, en general, muy sensible a las 4-aminoquinoleínas y una sola dosis de 10 mg/kg puede ser suficiente para aminorar los síntomas y hasta eliminar la parasitemia (1). Sin embargo, tomando en cuenta las experiencias en Asia con la dispersión e intensificación de la resistencia a la CQ después de 1980 (2-4) y los informes de casos de resistencia en Brasil (5) y Guyana (6), creemos que sería inapropiado recomendar una dosis subterapéutica y correr el riesgo de seleccionar cepas resistentes de esta especie, aun en áreas de difícil acceso. Sería interesante, también, saber por qué los investigadores eligieron los otros dos esquemas de tratamiento mediante los cuales se administró la dosis de 25 mg/kg de CQ dividida durante 5 hasta 9 días, que tendría el efecto de mantener niveles subterapéuticos de la CQ por más tiempo aún.

El hallazgo que una sola dosis de 45 mg de PQ en un adulto tiene una eficacia igual contra recaídas de *P. vivax* que un tratamiento de 14 días (210 mg en total) es inesperado, si se tienen en cuenta las múltiples evaluaciones previamente publicadas que demuestran claramente que la eficacia de PQ como esquizonticida hepático aumenta en relación directa con su dosis total (7). Varios investigadores, en estudios realizados previamente con voluntarios en áreas no endémicas (8, 9) y en estudios de campo (10, 11), han notificado que los esquemas de 5 y 7 días reducen la frecuencia de recaídas y aumentan significativamente la factibilidad de su uso, pero no son tan eficaces como el esquema estándar de 14 días. Aun una dosis total de 210 mg (15 mg/día por 14 días) es solamente 95% eficaz contra cepas de Centroamérica (9); en Asia, se necesita una dosis todavía mayor para lograr una cura radical (12).

Ya que las conclusiones de este estudio no coinciden con las obtenidas en investigaciones anteriores, es necesario buscar una explicación. Sin conocer a fondo los métodos empleados, pueden sugerirse varias posibilidades:

1. En muchos países de las Américas, los medicamentos antimaláricos pueden adquirirse sin receta médica y la automedicación en personas febriles o en quienes se sospecha la malaria representa más del 50% de todos los tratamientos antimaláricos en algunos países (13). Los autores no mencionan si los antimaláricos se podían conseguir sin prescripción médica en el área de estudio. Tampoco se especifica si se habían tomado medidas para prevenir la automedicación o para determinar si la frecuencia de automedicación era homogénea en los diferentes grupos de pacientes.
2. Generalmente, la primera recaída de infección por cepas de *P. vivax* de origen centroamericano ocurre 4-5 meses después de la infección inicial y posteriormente otras recaídas ocurren cada 1-2 meses (14). Cuando se inscribió a los pacientes en este estudio, no se sabía en qué fase de la historia natural estaban sus infecciones. Debido a que se tomaron gotas gruesas solamente cuatro veces (al cabo de 1, 2, 4, y 6 meses) después del tratamiento inicial, y a que aparentemente no se examinó a todos los pacientes en los intervalos de tiempo, es probable que varios pacientes hayan sufrido recaídas que no han sido identificadas.
3. Aparentemente se llevó a cabo este estudio como parte del trabajo ordinario de los programas de malaria en Costa Rica y Nicaragua. Siendo así, debemos asegurarnos de que cada dosis de la medicación haya sido supervisada directamente por un trabajador. Según nuestra experiencia directa con programas de malaria en varios países

en las Américas, es bastante común que los trabajadores de salud administren la mayoría de las dosis directamente a los pacientes, pero durante un fin de semana, un feriado, o un viaje del paciente, le dan a este algunas dosis para que las tome en su casa. Estos casos son notificados como tratamientos "completos y supervisados" cuando, en realidad, no se puede estar seguro de que el paciente tomó todas las dosis. Es específicamente por esta razón que los protocolos de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud para las pruebas in vivo de medicamentos antimaláricos insisten tanto en un tratamiento en que se supervise cada dosis (15, 16).

Si se tienen presentes los abundantes indicios que ofrecen los estudios anteriores de que la eficacia de la PQ se reduce con el uso de esquemas acortados o con una dosis total de PQ menor de 210 mg en un adulto, y si a ellas se suman nuestras dudas acerca de la metodología de este estudio, pensamos que es imperativo confirmar en otros países los resultados notificados en Costa Rica y Nicaragua antes de poner en práctica la recomendación de emplear un esquema de un solo día de CQ más PQ para el tratamiento de la infección por *P. vivax*.

Trenton K. Ruebush II
U.S. Naval Medical Research
Center Detachment
Lima, Perú
Wilmer Marquino
Instituto Nacional de Salud
Lima, Perú

César Cabezas
Instituto Nacional de Salud
Lima, Perú

Daniel Neyra
Programa de Control de Malaria y Otras
Enfermedades Metaxénicas
Ministerio de Salud
Lima, Perú

Referencias

1. Hoekenga MT. Treatment of malaria with a single dose of amodiaquin or chloroquine JAMA 1952;149:1369-1371.
2. Baird JK, Basri H, Subianto B, Fryauff DJ, McElroy PD, Leksana B, et al. Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. J Infect Dis 1995;171:1678-1682.
3. Fryauff DJ, Tuti S, Mardi A, Masbar S, Patipelohi R, Leksana B, et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in transmigration settlements of West Kalimantan, Indonesia. Am J Trop Med Hyg 1998;59:513-518.

4. Marlar-Than, Myat-Phone-Kyaw, Aye-Yu-Soe, Khaing-Khaing-Gi, Ma-Sabai, Myint-Oo. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:307-308.
5. Alecrim MGC, Alecrim WD, Macedo V. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32:67-68.
6. Phillips EJ, Keystone JS, Kain KC. Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South America. *Clin Infect Dis* 1996;23:1171-1173.
7. Bruce-Chwatt LJ. *Chemotherapy of malaria*, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 1986.
8. Contacos PG, Coatney GR, Collins WE, Briesch PE, Jeter MH. Five day primaquine therapy: an evaluation of radical curative activity against vivax malaria infection. *Am J Trop Med Hyg* 1973;22:693-695.
9. Miller LH, Wyler DJ, Glew RH, Collins WE, Contacos PG. Sensitivity of four Central American strains of *Plasmodium vivax* to primaquine. *Am J Trop Med Hyg* 1974;23:309-310.
10. Cedillos RA, Warren McW, Jeffery GM. Field evaluation of primaquine in the control of *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:466-472.
11. Mendoza IG. Comparative study of two regimens of radical treatment of vivax malaria in Mexico. Geneva: World Health Organization; 1965. (Documento inédito WHO/MAL/527.65).
12. Collins WE, Jeffery GM. Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:243-249.
13. Ruebush TK II, Zeissig R, Klein RE, Godoy HA. Community participation in malaria surveillance and treatment, II. Evaluation of the volunteer collaborator network of Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:261-271.
14. Contacos PG, Collins WE, Jeffery GM, Krotoski WA, Howard WA. Studies on the characterization of *Plasmodium vivax* strains from Central America. *Am J Trop Med Hyg* 1972;21:707-712.
15. World Health Organization. Assessment of therapeutic efficacy to antimalarial drugs for uncomplicated *Falciparum* malaria in areas with intense transmission. Geneva: WHO; 1996. (Documento inédito WHO/MAL/96.1077).
16. Organización Panamericana de la Salud. Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento de paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. Washington D.C.: OPS; 1998. (Documento inédito OPS/HCP/HCT/113/98).

Respuesta

Los doctores Ruebush, Marquino, Cabezas y Neyra, del U.S. Naval Medical Research Center Detachment el primero y del Instituto Nacional y el Ministerio de Salud, en Lima, Perú, los restantes, respectivamente, enviaron a la redacción de esta revista una serie de comentarios sobre el artículo "Eficacia terapéutica de diferentes regímenes antimaláricos en la región fronteriza de Costa Rica y Nicaragua". No son pocos los puntos en los que coincidimos con esos autores.

Coincidimos, por ejemplo, en la necesidad de seguir explorando el uso de esquemas terapéuticos acertados contra la malaria por *Plasmodium vivax*, sin que la reducción de la dosis total menoscabe la eficacia terapéutica. Coincidimos, también, en que *P. vivax* continúa siendo muy sensible a las 4-aminoquinoleínas en la región de las Américas,

hecho destacable debido a la tradicional costumbre de automedicación en la misma región.

Los autores sostienen que mantener niveles subterapéuticos mediante la utilización de los esquemas de 5 y 9 días puede inducir resistencia a los medicamentos empleados; sin embargo, las referencias que ellos mismos citan (8-11) confirman que la frecuencia de las recaídas y la eficacia terapéutica se pueden mantener en niveles aceptables con esquemas acertados. Reconocemos, no obstante, que es necesario estudiar este fenómeno más a fondo.

Utilizamos los esquemas de 9 y 5 días de tratamiento porque, además de haberse demostrado su eficacia en algunos estudios (referencias 10 y 11 de la carta de Ruebush et al.), queríamos evaluar si los diferentes esquemas utilizados mostraban o no diferente eficacia terapéutica. Partiendo de la hipótesis de que a mayor dosis, mayor eficacia terapéutica, optamos por utilizar la técnica de polinomios ortogonales para ponerla a prueba. Un polinomio, como sabemos, es una expresión algebraica que contiene más de un término. Cuando los niveles de la variable independiente —en nuestro caso los esquemas de tratamiento— están separados por intervalos equidistantes y el tamaño muestral es igual, los coeficientes de los polinomios ortogonales pueden ser obtenidos de tablas, lo cual facilita notablemente los cálculos. Todo investigador aspira a poder identificar las variables o elementos que más influyen en los efectos observados y, si se usan los polinomios, la técnica de análisis de la varianza (ANOVA) puede servir para determinar cuál o cuáles de las variables explican mejor las diferencias en el efecto alcanzado, y en qué medida. Este nuevo conocimiento es posible solo si el resultado obtenido mediante la *F* de Snedecor es estadísticamente significativo. Desafortunadamente, para nuestros fines el resultado no lo fue, lo cual nos sorprendió inicialmente (1, 2).

Todas las inquietudes metodológicas planteadas por Ruebush et al. también fueron nuestras. Así, nos preocupó la posibilidad de que los pacientes pudieran tener acceso libre a los medicamentos antimaláricos utilizados en el estudio, fueran o no prescritos por alguna persona. La automedicación también nos preocupaba, pero en el área rural dispersa donde se realizó el trabajo, prácticamente la única posibilidad de conseguir medicación antimalárica se reducía a la que ofrecían los promotores de salud del programa de control de la malaria. De todas maneras, todas las personas que participaron en el estudio fueron instruidas para evitar la automedicación o que tomaran medicamentos recomendados por otros como "buenos" para la malaria. Obviamente, estas previsiones, aunque útiles, no garantizaban que estas advertencias fuesen observadas.

En lo referente a las posibles recaídas no identificadas, en cada ocasión en que se obtenía sangre para la gota gruesa de seguimiento, se interrogaba a los pacientes sobre la presencia de enfermedades, de cualquier origen y manifestación, durante el intervalo transcurrido entre las tomas de sangre. Las respuestas eran registradas en el formato de seguimiento, y un comité central evaluaba si se trataba o no de un cuadro compatible con la malaria y si podía clasificarse como una recaída o una reinfección. No hubo información que nos hiciera sospechar ningún cuadro compatible con malaria y, además, las gotas gruesas sucesivas fueron negativas.

Finalmente, se afirma en la carta a la redacción que “aparentemente” el trabajo se llevó a cabo en las condiciones ordinarias del programa de control antimalárico. Ciertamente, siempre procuramos que el estudio se ajustara a las condiciones normales del programa para evitar, o al menos reducir a un mínimo, los sesgos que se introducen en los programas de control cuando se hace una investigación de campo. Estamos conscientes de que los promotores de salud pudieron haber cambiado su actitud frente al trabajo debido a la presencia regular, en el campo, del equipo de investigadores, pero si se produjo un cambio, creemos que fue en el sentido de una mayor preocupación por hacer mejor las cosas (sesgo de excesiva atención) (3).

También coincidimos con Ruebush et al. en cuanto a los problemas que suele ocasionar la carencia de supervisión durante los fines de semana, días feriados o ausencias de los pacientes estudiados. Para evitar dichos problemas, los promotores de salud fueron observados por el supervisor del programa de control, y este a su vez por un supervisor a cada lado de la frontera, quien mediante una muestra aleatoria se encargaba de visitar a los participantes para vigilar el cumplimiento de los esquemas durante fines de semana y feriados. Por otro lado el doctor Rivers, responsable de supervisar a los dos supervisores del área fronteriza, reunía atributos especiales para hacer este trabajo: además de ser nicaragüense de nacimiento, trabajaba como médico en la frontera con Costa Rica y era buen conocedor del área de trabajo. Ello le permitió contar con una excelente aceptación en el ámbito local.

Entendemos, por supuesto, que el tema de los tratamientos antimaláricos acortados es, y seguirá siendo, muy controvertido. Existen informes sobre el valor potencial del tratamiento en masa como coadyuvante o sustituto de la aplicación de insecticidas. Se ha dado este tratamiento a una proporción muy grande de la población por un período muy corto —uno o dos días como máximo—, y la conclusión ha sido que una sola dosis de 4-aminoquinolina puede curar a una proporción muy alta de

los casos de malaria por *P. falciparum* en personas previamente expuestas a esta infección. Menos convincentes, según los autores, son los efectos de los regímenes de tratamiento que pudieran ser aplicados en masa contra la malaria por *P. vivax* (4).

Comprendemos todas las reservas despertadas por los métodos que utilizamos en nuestro estudio. No obstante, queremos destacar que coinciden con las inquietudes del equipo que llevó a cabo la investigación. El resultado de nuestro estudio debe ser examinado con sumo cuidado, con la mente abierta y con el valor suficiente para romper, a la luz de suficientes pruebas, con los viejos esquemas y paradigmas que pueden privar de los beneficios de la ciencia a las poblaciones más excluidas. Nos gustaría en este punto citar a Edward N. Brandt, Jr.:

Management does not know how to interpret negative findings, or to reconcile epidemiological studies which yield contradictory results. In addition, there is concern that preliminary or tentative epidemiological findings may be overly interpreted and lead to inappropriate anxiety or regulatory pressure (5).

En nuestra contestación a otra carta dirigida a esta redacción (6), reconocimos que “obviamente un solo estudio no es concluyente; la experiencia epidemiológica así nos lo enseña. Nuestro estudio es solo una pieza entre muchas, y otras investigaciones sobre el tema tendrán que realizarse”. Nos mantenemos firmes en nuestra postura de que muchas otras investigaciones sobre este tema serán necesarias para despejar la controversia.

Gustavo Bergonzoli
Asesor en Epidemiología
Organización Panamericana de la Salud
Caracas, Venezuela

Referencias

1. Mendenhall, W, Wackerly DD, Scheaffer RL. *Mathematical Statistics with Applications*. Fourth Edition. PWS-Kent Publishing Company. Boston, 1990.
2. Kirk RE. *Experimental design*. Second edition. Brooks/Cole Publishing Company. Pacific Grove, California. 1982.
3. Gregg MB. *Field Epidemiology*. Oxford University Press, 1996.
4. Macdonald G, Cuellar CB y Foll CV. *La Dinámica de la Malaria*. En: Buck C, Llopis A, Nájera E y Terris M, ed. *El Desafío de la Epidemiología: problemas y lecturas seleccionadas*. Publicación Científica No. 505. Organización Panamericana de la Salud, tercera reimpression, 1994.
5. Brandt EN. *Risk Assessment and Public Policy*. En: Gordis Leon, ed. *Epidemiology and Risk Assessment*. Oxford University Press, 1998.
6. Bergonzoli G. En respuesta a ¿Propicia la resistencia medicamentosa y las recaídas el tratamiento breve con antimaláricos?. *Rev Panam Salud Publica* 9(3):202-204; 2001.